

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0200109

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

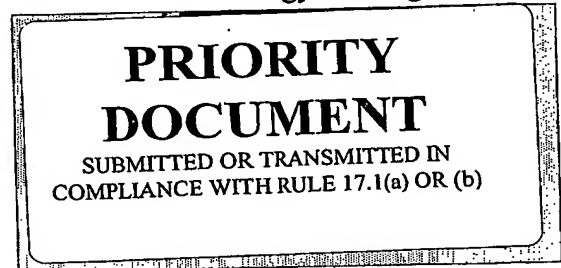
BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt., Veszprém,

Magyarországon

2002. 01. 11. napján 1243/02 iktatószám alatt,

Gyógyászati hatású vegyületek

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.



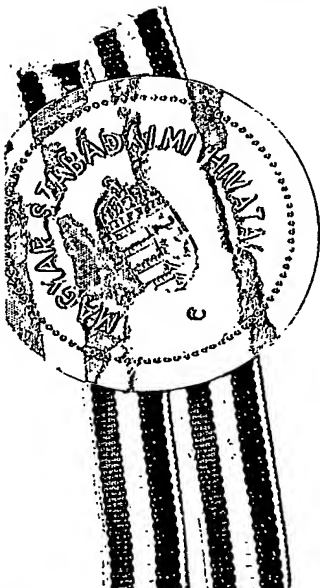
Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2003. év 01. hó 23. napján

Szabó Emilné

A kiadmány hitelélül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



Best Available Copy

P02 109

S.B.G.
Nemzeti
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950. Fax: 34-24-323

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

74.097/SZE

Gyógyászati hatású vegyületek

2002-01-11

A találmány gyógyászati hatású hidroxilamin származékokra vonatkozik, amelyek vaszkuláris betegségek gyógyításában hasznosíthatók.

A találmány tárgya az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek – ahol R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomokat tartalmazó heterogyűrűt képez, mely heterogyűrű adott esetben hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva,

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, szubsztituensként előnyösen alkil-, halogénalkil- vagy nitrocsoportot vagy halogénatomot tartalmazó fenilcsoport, vagy egy 5-6 tagú, nitrogén-, oxigén- és/vagy kéntartalmú heteroaromás gyűrű, mely adott esetben a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű,

n jelentése nulla, 1 vagy 2,

z jelentése nulla vagy 1,

X jelentése az (I) általános képletű vegyületekben halogénatom vagy $-NR^4R^5$ csoport, ahol R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, X jelentése a (II) általános képletű vegyületekben oxigénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, halogénatom vagy aciloxicsoport, azzal a megszorítással, hogy ha R^4 és R^5 egyidejűleg hidrogénatom, akkor Y jelentése hidroxilcsoporttól eltérő, azzal a kikötéssel, hogy azokban az (I) és (II) általános képletű vegyületekben, ahol Y jelentése halogénatomtól eltérő, valamint a (III) általános képletű vegyületekben

a) R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűt jelent, amely heterogyűrű hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal van szubsztituálva és/vagy

b) A jelentése nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrű, amely a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű és/vagy

c) z jelentése 1,

valamint c vegyületek sóinak és optikailag aktív formáinak alkalmazása vaszkuláris betegségek vagy vaszkuláris rendellenességgel összefüggő betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére használható gyógyszerek előállítására.

Hasonló szerkezetű vegyületek ismeretesek a WO 97/16439 sz. közzétételi iratból. Ezek a vegyületek növelik a molekuláris chaperon expressziót vagy a molekuláris chaperon aktivitást fiziológiai stressznek kitett sejtekben. E sajátáguknál fogva a chaperon rendszer működésével összefüggő betegségek kezelésére használhatók.

A WO 98/06400 sz. közzétételi iratból ismeretes hasonló szerkezetű vegyületek vaszkuláris endoteliális sejtekre kifejtett védő és regeneráló hatása. Ezek a vegyületek elsősorban iszkémia által okozott károsodások kivédésére és kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek kezelésére használhatók.

Azt találtuk, hogy ha az előbb említett ismert hidroxilamin származékokat kémiaiilag módosítjuk, különösen oly módon, hogy a fenti (I), (II) és (III) általános képletnek megfelelően

1) a hidroxilamin-részhez kapcsolódó aminopropil-csoport propilén-csoportjába szubsztituensként halogénatomot viszünk be és/vagy

2) N-oxidot képezünk a molekula gyűrűs terminális csoportjaiban lévő nitrogénatomokon, nevezetesen az imént említett aminopropil-csoportnak a propilén-csoporthoz kapcsolódó nitrogénatomján, ha az egy telített heterogyűrű tagja és/vagy a molekula heteroaromás gyűrűjében lévő nitrogénatomon, akkor olyan hidroxilamin származékokat kapunk, amelyek jóval előnyösebb farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek a vaszkuláris betegségekkel szemben, mint a korábban e célra alkalmazhatónak talált ismert vegyületek. Nevezetesen ezek a vegyületek intenzívebb hatást fejtenek ki, mint a technika állásából ismert hasonló rendeltetésű vegyületek. Ezért különösen alkalmasak hatóanyagként vaszkuláris betegségek vagy vaszkuláris rendellenességgel összefüggő betegségek kezelésére vagy megelőzésére.

E felismerés alapján a találmány tárgya az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek - ahol R^1 , R^2 , R^3 , A, X, Y, n és z jelentése a fenti - valamint e vegyületek sóinak és optikailag aktív formáinak alkalmazása vaszkuláris betegségek vagy vaszkuláris rendellenességgel összefüggő betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére használható gyógyszerek előállítására.

Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek legnagyobb része új vegyület. Új vegyületek az olyan (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomokat tartalmazó heterogyűrűt képez, mely heterogyűrű adott esetben hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva,

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, szubsztituensként előnyösen alkil-, halogénalkil- vagy nitrocsoportot vagy halogénatomot tartalmazó fenilcsoport, vagy egy 5-6 tagú, nitrogén-, oxigén- és/vagy kéntartalmú heteroaromás gyűrű, mely adott esetben a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű,

n jelentése nulla, 1 vagy 2,

z jelentése nulla vagy 1,

X jelentése az (I) általános képletű vegyületekben halogénatom vagy $-NR^4R^5$ csoport, ahol R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, X jelentése a (II) általános képletű vegyületekben oxigénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, halogénatom vagy aciloxics csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R^4 és R^5 egyidejűleg hidrogénatom, akkor Y jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,

azzal a kikötéssel, hogy azokban az (I) és (II) általános képletű vegyületekben, ahol Y jelentése halogénatomtól eltérő, valamint a (III) általános képletű vegyületekben

a) R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűt jelent, amely heterogyűrű hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal van szubsztituálva és/vagy

b) A jelentése nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrű, amely a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű és/vagy

c) z jelentése l,

és azzal a további kikötéssel, hogy ha az (I) általános képletű vegyületekben A N-oxido-3-piridil-csoportot és/vagy R^1 és R^2 együttesen N-oxido-piperidinil-csoportot jelent, akkor X klóratomtól és/vagy Y hidroxilcsoporttól eltérő jelentésű,

valamint e vegyületek sztereoizomerjei és ezek sói.

Ezek a vegyületek szintén a találmány tárgyát képezik. A találmány tárgyát képezik továbbá azok a gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként olyan (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületet vagy annak egy sztereoizomerjét vagy sóját tartalmazzák, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , A, X, Y, n és z jelentése azonos az imént megadottakkal.

Különösen előnyösek az alábbi találmány szerinti vegyületek:

1. N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidin
2. N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil klorid
3. N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-4-karboximidoil klorid
4. N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-N'-n-butyl-piridin-1-oxid-4-karboxamidin
5. N-[3-(1-oxido-1-piperidinil)-propoxi]-3-nitro-benzimidoil-klorid dihidrát
6. 2-klór-N-[3-(4-oxido-4-morfolinil)-propoxi]-benzimidoil-klorid
7. N-[2-hidroxi-3-(terc.butyl-amino)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil-klorid (Z)-2-butén-dioát (1:1)
8. (R,S)-5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

9. 5,6-dihidro-5-[(4-benzil-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin
10. (R) vagy (S)-5,6-dihidro-5-[(2-oxo-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin
11. (+)-5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin
12. (R) vagy (S)-5,6-dihidro-5-[(1-oxido-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin dihidrát
13. (R) vagy (S)-5,6-dihidro-5-[(1-oxido-1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin
14. 5,6-dihidro-5-[(4-hidroxi-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin
15. N-[2-klór-3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-benzimidazol-klorid hidroklorid
16. N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamid

A találmány szerinti vegyületek biológiai hatását az alábbi kísérleteinkben vizsgáltuk:

Sértéses migrációs vizsgálat endotél sejt kultúrákban

A találmány szerinti vegyületek hatását tanulmányoztuk humán köldökzsinór (HUVEC) sértett endotél sejtjein sejt kultúrás (in vitro) körülmények között. A folytonos egysejtréteg elérése után a HUVEC sejteket Yamamura és mtsai módszere szerint (J. Surgical Res. 63, 349-354, 1996) megsértettük. A migrált sejtek számát számítógépes képanalízis segítségével határoztuk meg a sértés után 24 óra elteltével 10^{-6} M koncentrációjú vizsgált hatóanyagok jelenlétében, illetve a kontrollokból. Referencia vegyületként a WO 98/06400 sz. közzétételi iratban ismertetett hatóanyagot, az 5,6-dihidro-5-(1-piperidinil)-metil-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazint használtuk. A kapott eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

A vegyület száma	sejt/mm ² 24 óra
Referencia	30
5	45
10	48
11	52
14	51
15	60
16	54

Az alábbiakban ismertetjük a patkányereken in vitro végzett érrelaxációs hatás vizsgálat, valamint a torakális aorta morfológiai vizsgálat eredményeit.

Három hónapos, genetikusan hipertóniás (SH) Wistar Okamoto patkányokat 1 hónapig kezeltünk a különböző vizsgálati vegyületekkel. Ezután végeztük el a funkcionális és a morfológiai vizsgálatokat.

A találmány szerinti vegyületek érrelaxáló hatása SH patkányok torakális aortáján (in vitro vizsgálat)

A vizsgálatot a szakirodalomból ismert módszerrel [Japan J. Pharmacol., 59, 339-347 (1992)] végeztük. Az SH patkányokat Nembutállal (40 mg/kg, i. p.) elaltattuk, majd kiemeltük a torakális aortát, amelyet oxigenizált (95 % O₂ + 5% CO₂) Krebs-Henseleit oldatba helyeztünk. Az oldat összetétele (mM): NaCl 118, KCl 4,7, CaCl₂ 2,52, MgSO₄ 1,64, NaHCO₃ 24,88, KH₂PO₄ 1,18, glükóz 5,5. A 3 mm hosszú érgyűrűket 20 ml térfogatú, 37 °C hőmérsékletű szervfürdőkádba függesztettük. A nyugalmi feszülés 1 g, amelyet az ekvilibráció folyamán végig fenntartottunk. Az 1 órás ekvilibrációs idő alatt 20

percenként kicseréltük a szervfürdőből a tápoldatot. 10^{-6} M-os metoxaminnal kontraháltattuk az ereket (a max. kontrakció mintegy 80 %-a). A maximális kontrakció elérése után az acetilkolin (Ach) (10^{-6} - 10^{-4} M) hatására bekövetkezett vazodilatációt vizsgáltuk, amely az érfal endotéliumának épségéről adott információt. A kontrakciós erőt izometriás feszítőerő-mérő fejjel mértük (SG-01D, Experimentia Ltd), és OH-850-es polygraphon (Radelkis) regisztráltuk. Referencia vegyületként ezúttal is a WO 98/06400 sz. közzétételi irat szerinti 5,6-dihidro-5-(1-piperidinil)-metil-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazint használtuk. A vizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat

A találmány szerinti vegyületek érrelaxáló hatása SH patkányok torakális aortáján (in vitro vizsgálat)

Anyagok Dózisok	Ach dózisa (M)		
	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
SH kontroll n=10	55,1	57,2	72,0
Referencia n=12; 20 mg/kg	77,4	80,2	81,7
5. sz. vegyület n=11; 5 mg/kg	82,5	84,9	88,1
10. sz. vegyület n=11; 20 mg/kg	80,3	88,0	89,2
11. sz. vegyület n=10; 5 mg/kg	87,0	87,9	93,2

14. sz. vegyület			
n=12; 10 mg/kg	79,7	85,1	86,0
15. sz. vegyület			
n=12; 20 mg/kg	82,3	83,5	80,4
16. sz. vegyület			
n=10	88,4	90,3	95,2

Amint a táblázatból kitűnik, a kezeletlen hipertóniás kontroll állatoknál 30%-os relaxáció csökkenést regisztráltunk, amely a hipertónia okozta endotélium károsodás következménye. A vizsgált vegyületek szignifikánsan javították az erek relaxációs képességét, ami az endotél-funkció javulásának a következménye, az endotél függő relaxációs faktorok relatív növekedése miatt.

A torakális aorták morfológiai vizsgálata elektronmikroszkóppal

A vizsgálatot a szakirodalom szerinti módszerrel végeztük (Br. J. of Pharmacol., 1995; 115, 415-420). A patkányok torakális aortájából 1 mm²-es aortafal-darabokat vágunk ki, amelyeket 2 órán át fixáltunk szobahőmérsékleten 2,5 %-os glutáraldehiddel. Ezt követte egy 1 %-os ozmium-tetroxidos utófixálás, amely 1 órán át tartott. Ezután a szövetdarabokat etanollal dehidratáltuk, és Durcupan ACM-be ágyasztuk. A metszeteket kvalitatív módon értékeltük ki Hitachi 7100-as elektronmikroszkópon készített felvétel alapján. A vizsgálatok eredményeit a 3. táblázatban mutatjuk be.

3. táblázat

A találmány szerinti vegyületek elektromikroszkópos feldolgozása SH
patkányok torakális aortáján (morfológiai vizsgálat)

Anyagok	A regenerálódás erőssége
Dózisok	
SH kontroll fiz. só	1
5. sz. vegyület, 20 mg/kg p. o.	5
10. sz. vegyület, 5 mg/kg p. o.	5
11. sz. vegyület, 5 mg/kg p. o.	5
14. sz. vegyület, 10 mg/kg p. o.	4
15. sz. vegyület, 20 mg/kg p. o.	3
16. sz. vegyület, 20 mg/kg p. o.	4

A morfológiai vizsgálatok eredményeit 1-től 5-ig terjedő skálán fejeztük ki, attól függően, hogy a különböző vizsgálati vegyületekkel történt kezelés mennyire állította helyre a hipertónia okozta endotélium károsodást, azaz mekkora regenerációs aktivitást tapasztaltunk. A skálán 1-gyel jelöltük azt az esetet, amikor regeneráció nem volt tapasztalható, a 2 a gyenge, a 3 a közepes, a 4 a jó, míg az 5 az erős regenerációnak felel meg.

A kezeletlen kontrollhoz képest jelentős protektív, illetve regeneratív hatást figyelhettünk meg a találmány szerinti vegyületekkel való kezelés után. A kezelés hatására vékony újdonszövődött réteg borította be a sérült szubendotéliumot, amely aktív magvú, gazdag citoplazmájú sejteket tartalmazott. A regeneráció a vizsgált molekulák többségében igen hatékonynak mutatkozott.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben Y halogénatomot jelent, a megfelelő, Y szubsztituensként hidroxilcsoportot tartalmazó vegyület halogénezésével állítjuk elő. A többi, találmány szerinti vegyületet ismert módon állítjuk elő, a WO 97/16439 és a WO 98/06400 sz. közzétételi iratokban leírt eljárásokkal. Egyes vegyületek előállítási eljárását a példákban szemléltetjük.

A találmány szerinti gyógyászati kompozíciókat a szokásos módon és formában készíthetjük el a humán vagy állatgyógyászatban szokásosan használt szilárd vagy folyékony készítmény alakjában. Orális beadásra készíthetünk tablettát, bevonatos tablettát, drazsét, granulátumot, kapszulát, oldatot vagy szirupot, rektális beadásra kúpot, valamint parenterális beadásra liofilizált vagy nem liofilizált injekciót vagy infúziós oldatot. Ezeket a szokásos módon készíthetjük el. Az orális készítmények tartalmazhatnak töltőanyagokat, mint mikrokristályos cellulózt, keményítőt, laktózt, csúsztatóanyagokat, mint sztearinsavat vagy magnézium-sztearátot, bevonóanyagokat, mint cukrot, filmanyagokat, mint hidroximetil-cellulózt, ízesítő vagy édesítő anyagokat, mint metil-parabent vagy szacharint vagy színezékeket. A kúp készítmények segédanyagként például kakaóvaját vagy polietilénlikolt tartalmazhatnak. A parenterális készítmények a hatóanyag mellett például sóoldatot, valamint adott esetben diszpergáló- és nedvesítőszereket, mint propilénglikolt tartalmaznak.

A vegyületek dózisa a kezelt beteg állapotától és a betegségtől függően változik, és a napi dózis 0,1-200 mg/kg, előnyösen 0,1-50 mg/kg. Humán terápiában az orális dózis célszerűen 10-200 mg, rektális beadás esetén 1-15 mg, parenterális beadás esetén 2-20 mg felnőtt betegnek. Ezeket a dózisokat egységdózis készítményekben adjuk be, adott esetben, különösen orális kezelés esetén napi 2-3 beadásra elosztva.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. példa

N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidin

1,86 g (0,033 mól) KOH-t feloldunk 10 ml etanol és 75 ml metanol elegyében. Az oldathoz 4,59 g (0,03 mól) nikotinsavamidoxim-1-oxidot adunk. 15 perc keverés után hozzáadjuk 4,85 g (0,03 mól) 1-klór-3-(1-piperidinil)-propán 6 ml etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 12 órán át melegítjük visszafolyatás közben, azután a csapadékot kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. A maradékhoz 30 ml 2 N kálium-karbonát oldatot adunk, és háromszor 50 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist 15 ml 2 N kálium-karbonát oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszárlítjuk, szűrjük és bepároljuk. A nyers terméket 40 ml terc.butil-metil-éterrel eldörzsöljük. Ezt a műveletet megismételjük, és a két eldörzsölés után kapott anyagot arányú metanol-dietiléter elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 1,72 g (21 %).

$^1\text{H-NMR}$ (metanol d_4): 8,62; 8,36; 7,82; 7,58; 4,22; 2,3-2,6; 1,92; 1,3-1,6.

$^{13}\text{C-NMR}$ (metanol d_4): 149,4; 140,9; 138,0; 134,5; 127,9; 73,3; 57,4; 55,6; 27,4; 26,7; 25,4.

2. példa

N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil klorid

1,668 g (6,0 mmól) N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidint feloldunk cc. HCl és víz 1:1 arányú elegyében, majd 0 °C-on hozzácsepegtetjük 0,57 g (8,2 mmól) NaNO_2 4 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük 0 °C-on, majd 15 ml 20 %os NaOH oldattal meglúgosítjuk. Háromszor 15 ml kloroformmal extraháljuk, az extraktumot

vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 15 ml éterrel eldörzsöljük, szűrjük és megszárítjuk. A csapadékot 6 ml acetontól átkristályosítjuk. Hozam: 1,1 g (63 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8,56; 8,20; 7,98; 7,48; 2,4-2,6; 1,92; 1,45; 1,3.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 139,6; 136,7; 132,9; 132,3; 129,5 és 126,5; 73,6; 53,9; 52,9; 24,1; 23,5; 22,0.

3. példa

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-4-karboximidoil-klorid

A 2. példa alapján járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-4-karboxamidint használunk. Hozam: 63 %. Op.: 108-110 °C.

4. példa

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-N'-n-butil-piridin-1-oxid-4-karboxamidin

1,18 g N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-4-karboximidoil-kloridot feloldunk 18 ml n-butilamin és 10 ml 2-metoxietil-éter elegyében. A reakcióelegyet 24 órán át melegítjük visszafolyatás közben. Ezután a n-butilamint lepároljuk az elegyről, és a maradékhoz 100 ml 2 M kálium-karbonát oldatot adunk, és háromszor 10 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott anyagot etilacetátból átkristályosítjuk. Hozam: 0,85 g (64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,18; 7,36; 5,22; 4,06; 4,04; 2,97; 2,62 és 2,42; 1,2-1,7; 0,86.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 153,1; 139,2; 129,2; 125,5; 76,4; 65,5; 60,8; 54,6; 43,9; 33,3; 25,6; 23,9; 19,6; 13,6.

5. példa

N-[3-(1-oxido-1-piperidinil)-propoxi]-3-nitro-benzimidoid-klorid dihidrát

1,0 g (3,0 mmól) N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-nitro-benzimidoil-klorid 5 ml kloroformmal készített odatához hozzáadjuk 0,725 g (4,2 mmól) m-klór-perbenzoesav 6 ml kloroformos oldatát. A reakcióelegyet 6 órán át keverjük 25 °C-on, majd bepároljuk. A maradékhoz 12 ml 2 M kálium-karbonát oldatot adunk, és ötször 20 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A terméket etanolban oldjuk, az oldatot aktív szénnel derítjük és bepároljuk. Az így kapott anyagot etilacetátban eldörzsöljük, szűrjük és megszárítjuk. Hozam: 0,74 g (63 %).

¹H-NMR (CDCl₃): 8,62; 8,28; 8,18; 7,58; 4,52; 3,1-3,6; 2,2-2,6; 1,3-1,8.

¹³C-NMR (CDCl₃): 148,2; 135,9; 134,0; 132,7; 129,6; 125,0; 122,0; 73,7; 67,0; 65,4; 22,4; 22,1; 20,9.

6. 6. példa

7 2-klór-N-[3-(4-oxido-4-morfolinil)-propoxi]-benzimidoil-klorid

A 5. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 2-klór-N-[3-(4-morfolinil)-propoxi]-benzimidoil-kloridot használunk. Hozam: 82 %.

7. példa

N-[2-hidroxi-3-(terc.butil-amino)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil-klorid (Z)-2-butén-dioát (1:1)

1,5 g (6,57 mmól) N-oxiranilmetoxi-piridin-1-oxid-3-karboximidoil-kloridot 40 ml izopropanolban oldunk, majd 2,7 ml (27 mmól) terc.butil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán át melegítjük visszafolytatás közben, azután az oldószert és a felesleges amint desztillációval eltávolítjuk. A bepárlási maradékot 8 ml acetonban oldjuk, és hozzáadjuk 0,925 g maleinsav 3,8 ml acetonos oldatát. Egy éjszakán át állni hagyjuk 5 °C-on, majd a kivált fehér csapadékot kiszűrjük, acetonnal mossuk és megszárítjuk. A kapott sötét 35 ml etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 2,25 g (82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8,6; 8,38; 8,25; 6,02; 5,86; 4,32; 3,08 és 2,84; 1,32.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO d_6): 167,2; 140,5; 136,3; 135,9; 132,9; 131,8; 126,7; 123,5; 77,1; 65,4; 56,6; 43,5; 25,0.

8. példa

(R,S)-5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

a) 18,5 g (0,05 mól) N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidin-hidrokloridot 50 ml tionil-kloridban oldunk, és a reakcióelegyet 1 órán át melegítjük visszafolyatás közben. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot metanolban oldjuk, az oldatot aktív szénnel derítjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot minimális mennyiségű etanolból kristályosítjuk. A kapott N-[2-klór-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidin hidroklorid intermediér kitermelése 68 %.

b) 16,5 g (143,5 mmól) kálium-terc.butilát 150 ml terc.butanollal készített oldatához hozzáadunk 11,8 g (34,1 mmól) N-[2-klór-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidin hidroklorid intermediért. A reakcióelegyet 5 órán át forraljuk, majd bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 100 ml 5 %-os NaOH oldatot adunk, és az elegyet háromszor 300 ml etilacetáttal extraháljuk.

Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. A bepárlási maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük, éterrel mossuk és megszáritjuk. Hozam: 34 %. Op.: 154-158 °C.

9. példa

5,6-dihidro-5-[(4-benzil-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

A 8. példa szerint járunk el, a megfelelő klórozott amidin-vegyületből kiindulva. Hozam: 20 %, op.: 178-180 °C.

10. példa

(R) vagy (S)-5,6-dihidro-5-[(2-oxo-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

2,5 g (9,6 mmól) (-)-5,6-dihidro-5-(1-piperidinil)-metil-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazint 150 ml 1 %-os ecetsavban oldunk, és az oldathoz hozzáadunk 17,86 g (47,99 mmól) etiléndiamin-tetraecetsav-dinátriumsó dihidrátot és 15,3 g (48 mmól) higany(II)-acetátot, és a reakcióelegyet 2 órán át forraljuk keverés közben. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékhoz 500 ml metanolt adunk, és kis részletekben, keverés közben hozzáadunk 17,5 g (0,46 mól) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot. A bórhidrid beadagolása után 1:1 hígítású vizes sósavval a bórhidrid feleslegét elbontjuk (pH=3), majd a reakcióelegy pH-ját 10 %-os NaOH oldattal 10-re állítjuk be. A metanolt lepároljuk a reakcióelegyről, majd a vizes fázist háromszor 150 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos fázisokat először 100 ml vízzel, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk.

Az így kapott olajat (2 g) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (Kieselgel 60, eluens: 1:1 arányú kloroform-metanol elegy), etilacetát-éter eleggyel (igen kevés etanol hozzáadásával) kristályosítjuk. 0,94 g (35,7 %) tiszta anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,9; 8,6; 7,92; 7,26; 6,68; 3,98; 3,96; 3,72-3,6; 3,42-3,22; 2,30; 1,76.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 172,2; 150,8; 150,4; 146,9; 133,2; 128,6; 123,3; 65,1; 50,7; 50,5; 50,0; 32,1; 20,9.

11. példa

(+)-5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

6,25 g (24 mmól) (-)-5,6-dihidro-5-(1-piperidinil)-metil-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazint feloldunk 40 ml víz, 6,85 ml (120 mmól) jégacet és 1,43 ml (24 mmól) cc. H_2SO_4 elegyében. Az oldatot 60 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten becsepegtetünk 12 ml (75 mmól) 21,5 %-os hidrogénperoxidot, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük tovább. 10 óra elteltével a reakcióelegybe további 6 ml 21,5 %-os hidrogénperoxidot csepegtetünk. 20 óra elteltével a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük le, és 60 ml 0 °C-os 20 %-os NaOH-ba csepegtetjük, majd ötször 50 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfián tisztítjuk. A megfelelő frakciót 20 ml acetonnal eldörzsölve egy éjszakán át hűtőben tároljuk. Másnap szűrjük, hideg acetonnal mossuk és megszáritjuk, majd etanol-etilacetátból átkristályosítjuk. Hozam: 13,7 %. Op.: 165-168 °C.

12. példa

(R) vagy (S)-5,6-dihidro-5-[(1-oxido-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin dihidrát;

Az 5. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként

(R) vagy (S) 5,6-dihidro-5-(1-piperidinil)-metil-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-

oxadiazint használunk. A nyers terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítjuk. Eluens: 30/7/0,5 arányú kloroform-metanol-cc.ammónia elegy. A kapott anyagot acetonból kétszer kristályosítjuk. Hozam: 11,2 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9,0; 8,91; 8,57; 7,92; 7,34; 4,5; 4,08 és 3,58; 3,4-3,05; 2,65; 2,4-1,15.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 150,4; 151,0; 147,3; 133,2; 128,2; 123,4; 69,1; 68,6; 65,6; 64,5; 46,0; 22,0; 20,9 és 20,6.

13. példa

(R) vagy (S)-5,6-dihidro-5-[(1-oxido-1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

A 11. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a megfelelő oszlopkromatográfiás frakciót különítjük el. Hozam: 3,4 %.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 8,38; 8,26; 7,76; 7,53; 4,6; 4,4; 3,9; 3,55-3,1; 1,95-1,25.

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): 149,7; 139,9; 136,7; 131,6; 129,1; 126,9; 69,2; 65,6; 65,5; 44,3; 20,46; 20,30 és 20,17.

14. példa

5,6-dihidro-5-[(4-hidroxi-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin

20,55 g (150 mmól) 3-piridin-amidoximot és 20,1 g (360 mmól) kálium-hidroxidot 95 ml vízben és 28,5 ml DMSO-ban oldunk, majd 0 °C-ra hűtjük.

Ezen a hőfokon 20,85 g (17,7 ml, 225 mmól) epiklórhidrint becsepegtetünk és 3 órát kevertetjük. 6x50 ml éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített NaCl-dal mossuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk, szenezzük, szűrjük és bepároljuk. $m = 6,08$ g (21%)

A kapott bepárlási maradékot 90 ml éterben felvesszük, a tiszta oldatot dekantáljuk a kátrányról (1,18 g) – az éteres oldat 24,8 mmól epoxit tartalmaz – hozzáadunk 5,1 g (24,8 mmól) 4-benzoiloxi-piperidint 20 ml i-propanolban oldva. Szobahőn 6 napig kevertetjük, a kivált kevés csapadékot kiszűrjük, az anyalúgot bepároljuk. A kapott 11,7 g bepárlási maradékot 100 ml vízben felvesszük, 100 ml éterrel, majd 2x50 ml etilacetáttal extraháljuk, Na_2SO_4 -on szárítjuk a szerves fázisokat és bepároljuk. $m = 8,77$ g (88%)

Monohidroklorid képzés (PM-753): 8,77 g bepárlási maradékot 44 ml i-propanolban (kicsit melegítve) oldunk, majd hozzáadunk 3,72 ml 6M HCl/iPA-

t. Forrpontig melegítve az oldatot, a leváló ragacs beoldódik. Szobahőre visszahűtve a monohidroklorid szépen leválik. Hűtőben pár órát kristályosítjuk, szűrjük, hideg iPA-val mossuk.

$m = 7,19 \text{ g (75,4 \%)}$ op.: 115-120 °C

Átkristályosítás (RR-707): 7,19 g nyersterméket 150 ml i-propanolból forrón.

Hidegen kristályosodik. $m = 5,87 \text{ mg (81,5\%)}$ op.: 117-120 °C

5,87 g (13,5 mmól) monohidrokloridot 60 ml diklóretánban szuszpendálunk, hozzáadunk 30 ml tionil-kloridot és 1 órát főzzük. Visszahűtjük szobahőre, becsepegtetünk 220 ml metanolt, szenezzük, szűrjük és bepároljuk. A kapott 7,5 g bepárlási maradékot 75 ml etilacetáttal eldörzsöljük, hidegen kristályosítjuk. Szűrjük, hideg etilacetáttal mossuk, majd a nuccsnedves csapadékot 50 ml acetonnal elkevertetjük. Szűrjük mossuk acetonnal. $m = 5,76 \text{ g (87\%)}$

5,76 g (11,75 mmól) „klórvegyületet” 120 ml terc.butanolban szuszpendálunk, hozzáadunk 8,12 g (72,37 mmól) kálium-terc.butilátot és egy órát főzzük. Szűrjük, kevés metanollal mossuk a csapadékot, az anyalúgot bepároljuk. A kapott 8,56 g bepárlási maradékot 40 ml vízben felvesszük, 2x30 ml kloroformmal extraháljuk, szárítjuk, bepároljuk. $m = 1,89 \text{ g / 20 ml}$ etilacetáttal eldörzsöljük, hidegen kristályosítjuk. Szűrjük, mossuk EtOAc-al. $m = 1,19 \text{ mg}$
 Átkristályosítás: 1,19 mg nyersterméket 13 ml i-propanolból forrón. Hidegen kristályosodik. $m = 605 \text{ mg}$

Op.: 170-173 °C

¹H-NMR (a vizsgált minta: PM-720-cs₅; oldószer: CDCl₃+DMSO; referens:

CDCl₃; MHz:300) [ppm]:

8,8 8,5 7,9 7,3 (m, 4H, aromás protonok); 6,1 (m, 1H, NH); 4,02 (m, 1H, OCH₂);

3,74 (m, 1H, CH); 3,62 (m, 1H, CH-OH); 3,5 (m, 1H, OCH₂); 2,9-2,3 (m, 6H, 3xCH₂N); 1,9-1,52 (m, 4H, 2xCH₂);

¹³C-NMR (a vizsgált minta: PM-720-cs; oldószer: CDCl₃+DMSO; referens: CDCl₃; MHz:75,4) [ppm]:

150,4 (C=N); 150,9 146,9 133,5 128,6 123,3 (5C, Pyr-szenek); 66,6 (OCH₂); 66,4 (CH-OH); 59,4 (CH₂N); 51,8 (CH₂N); 50,7 (CH₂N); 46,3 (CHN); 33,8 (2C, 2xCH₂)

15. példa

N-[2-klór-3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-benzimidoil-klorid hidroklorid

2,0 g N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-benzimidoil-klorid hidrokloridot 10 ml tionil-kloridban oldunk, majd az oldatot 2 órán át forraljuk. A tionil-kloridot ledesztilláljuk, a bepárlási maradékot 50 ml metanolban felvesszük, majd bepároljuk. A halványsárga bepárlási maradékot (m=2,48 g) 12,5 ml etanolban oldjuk és 50 ml éterrel kristályosítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, etanol/éter eleggyel mossuk.

m=1,68 g

Op.: 154,5-158 °C

Átkrist.: 320 mg/1ml MeOH-ban oldva melegén, 3 ml éterrel kicsapva. A kivált csapadékot szűrjük mossuk.

m =210 mg

Op.: 155,5-160 °C (korr.)

16. példa

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamid

4,0 g N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil-kloridot 120 ml 0.2 n NaOH-ban 60 °C-on 5 napig kevertetünk. Az oldatot vizes sósavval semlegesítjük, bepároljuk, a maradékot etanollal digeráljuk, és a

kapott oldatot ismét szárazra pároljuk. A maradékot izopropanollal kristályosítjuk, szűrjük, és a kapott 1,0 g nyers terméket forró izopropanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 0,8 g

Op.: 143 - 147 °C

17. példa

Tabletta

(+)-5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-

-4H-1,2,4-oxadiazin 20,0 mg

kukoricakeményítő 100,0 mg

laktóz 95,0 mg

talkum 4,5 mg

magnézium-sztearát 0,5 mg

A hatóanyagot finomra őrölve összekeverjük az adalékanyagokkal, a keveréket homogenizáljuk és granuláljuk. A granulákat tablettává sajtoljuk.

18. példa

Kapszula

5,6-dihidro-5-[(2-oxo-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-

-4H-1,2,4-oxadiazin 20,0 mg

mikrokristályos cellulóz 99,0 mg

amorf szilícium-dioxid 1,0 mg

A hatóanyagot összekeverjük az adalékanyagokkal, a keveréket homogenizáljuk és zselatin kapszulába töltjük.

19. példa

Drazsé

N-[3-(1-oxido-1-piperidinil)-propoxi]-3-nitro-benzimidazol-klorid

dihidrát	25,0 mg
tejcukor	82,5 mg
burgonyakeményítő	33,0 mg
polivinil-pirrolidon	4,0 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg

A hatóanyagot és a polivinil-pirrolidont etanolban feloldjuk. A tejcukor és a burgonyakeményítő keverékét a hatóanyag granuláló oldatával egyenletesen átnedvesítjük. Nedves szitálás után a granulátumot 50 °C-on megszárítjuk és átszitáljuk. F hozzáadjuk a magnézium-sztearátot, drázsémaggá préseljük, melyet cukorbevonattal látunk el és méhviasszal polírozunk.

20. példa

Kúp

5,6-dihidro-5-[(4-benzil-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)- -4H-1,2,4-oxadiazin	4,0 mg
kakaóvaj	3,5 g
szilárdzsír 50 kúpmassza	15,0 g

A kakaóvaját és a kúpmasszát 40 °C-ra melegítjük, az olvadékban diszpergáljuk a hatóanyagot, majd a masszát kúpformákba öntjük.

21. példa

Oldat

5,6-dihidro-5-[(4-hidroxi-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)- -4H-1,2,4-oxadiazin hidroklorid	500 mg
szorbit	10 g
szacharin nátrium	0,05 g
kétszer desztillált víz	q. s. ad 100 ml

22. példa

Injekció

N-[2-klór-3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-benzimidazol-klorid

hidroklorid

2 mg

fiziológiás konyhasóoldat, pirogénmentes, steril q. s. ad

2,0 ml

Az oldatot 2 ml-es ampullákba töltjük, az ampullákat leforrasztjuk.

23. példa

Infúziós oldat

500 ml infúziós oldatot készítünk az alábbi összetétellel:

N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamid

metánszulfonát

20 mg

fiziológiás konyhasóoldat, pirogénmentes, steril q. s. ad

500 ml

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek – ahol

R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomokat tartalmazó heterogyűrűt képez, mely heterogyűrű adott esetben hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva,

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, szubsztituensként előnyösen alkil-, halogénalkil- vagy nitrocsoportot vagy halogénatomot tartalmazó fenilcsoport, vagy egy 5-6 tagú, nitrogén-, oxigén- és/vagy kéntartalmú heteroaromás gyűrű, mely adott esetben a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű,

n jelentése nulla, 1 vagy 2,

z jelentése nulla vagy 1,

X jelentése az (I) általános képletű vegyületekben halogénatom vagy $-NR^4R^5$ csoport, ahol R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, X jelentése a (II) általános képletű vegyületekben oxigénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, halogénatom vagy aciloxics csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R^4 és R^5 egyidejűleg hidrogénatom, akkor Y jelentése hidroxilcsoporttól eltérő,

azzal a kikötéssel, hogy azokban az (I) és (II) általános képletű vegyületekben, ahol Y jelentése halogénatomtól eltérő, valamint a (III) általános képletű vegyületekben

a) R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűt jelent, amely heterogyűrű hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal van szubsztituálva és/vagy

b) A jelentése nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrű, amely a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű és/vagy

c) z jelentése 1, valamint e vegyületek sóinak és optikailag aktív formáinak alkalmazása vaszkuláris betegségek vagy vaszkuláris rendellenességgel összefüggő betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére használható gyógyszerek előállítására.

2. (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomokat tartalmazó heterogyűrűt képez, mely heterogyűrű adott esetben hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva,

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, szubsztituensként előnyösen alkil-, halogénalkil- vagy nitrocsoportot vagy halogénatomot tartalmazó fenilcsoport, vagy egy 5-6 tagú, nitrogén-, oxigén- és/vagy kéntartalmú heteroaromás gyűrű, mely adott esetben a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű,

n jelentése nulla, 1 vagy 2,

z jelentése nulla vagy 1,

X jelentése az (I) általános képletű vegyületekben halogénatom vagy $-NR^4R^5$ csoport, ahol R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, X jelentése a (II) általános képletű vegyületekben oxigénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, halogénatom vagy aciloxics csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R^4 és R^5 egyidejűleg hidrogénatom, akkor Y jelentése hidroxilcsoporttól eltérő, azzal a kikötéssel, hogy azokban az (I) és (II) általános képletű vegyületekben, ahol Y jelentése halogénatomtól eltérő, valamint a (III) általános képletű vegyületekben

a) R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűt jelent, amely heterogyűrű hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal van szubsztituálva és/vagy

b) A jelentése nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrű, amely a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű és/vagy

c) z jelentése 1,

és azzal a további kikötéssel, hogy ha az (I) általános képletű vegyületekben A N-oxido-3-piridil-csoportot és/vagy R^1 és R^2 együttesen N-oxido-piperidinil-csoportot jelent, akkor X klóratomtól és/vagy Y hidroxilcsoporttól eltérő jelentésű,

valamint e vegyületek sztereoizomerjei és ezek sói.

3. N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamidin és sói.

4. N-[3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil klorid és sói.

5. N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-4-karboximidoil-klorid, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
6. N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-N'-n-butil-piridin-1-oxid-4-karboxamidin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
7. N-[3-(1-oxido-1-piperidinil)-propoxi]-3-nitro-benzimidoil-klorid, valamint annak hidratjai és sói.
8. 2-klór-N-[3-(4-oxido-4-morfolinil)-propoxi]-benzimidoil-klorid és sói.
9. N-[2-hidroxi-3-(terc.butil-amino)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboximidoil-klorid, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
10. 5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
11. 5,6-dihidro-5-[(4-benzil-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
12. 5,6-dihidro-5-[(2-oxo-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
13. 5,6-dihidro-5-[(1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek hidratjai és sói.
14. 5,6-dihidro-5-[(1-oxido-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
15. 5,6-dihidro-5-[(1-oxido-1-piperidinil)-metil]-3-(1-oxido-3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
16. 5,6-dihidro-5-[(4-hidroxi-1-piperidinil)-metil]-3-(3-piridil)-4H-1,2,4-oxadiazin, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
17. N-[2-klór-3-(1-piperidinil)-propoxi]-3-benzimidoil-klorid hidroklorid, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.
18. N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxid-3-karboxamid, annak sztereoizomerjei, valamint ezek sói.

19. Gyógyászati kompozíció, mely hatóanyagként egy (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületet tartalmaz, ahol R^1 , R^2 , R^3 , A, X, Y, n és z jelentése a 2. igénypont szerinti.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

Gyógyászati hatású vegyületek

1. Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek – ahol

R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot vagy fenilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy

R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomokat tartalmazó heterogyűrűt képez, mely heterogyűrű adott esetben hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva,

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített, szubsztituensként előnyösen alkil-, halogénalkil- vagy nitrocsoportot vagy halogénatomot tartalmazó fenilcsoport, vagy egy 5-6 tagú, nitrogén-, oxigén- és/vagy kéntartalmú heteroaromás gyűrű, mely adott esetben a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű,

n jelentése nulla, 1 vagy 2,

z jelentése nulla vagy 1,

X jelentése az (I) általános képletű vegyületekben halogénatom vagy $-NR^4R^5$ csoport, ahol R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent, X jelentése a (II) általános képletű vegyületekben oxigénatom,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, halogénatom vagy aciloxics csoport, azzal a megszorítással, hogy ha R^4 és R^5 egyidejűleg

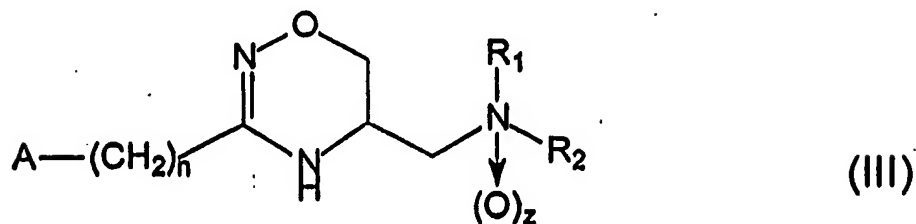
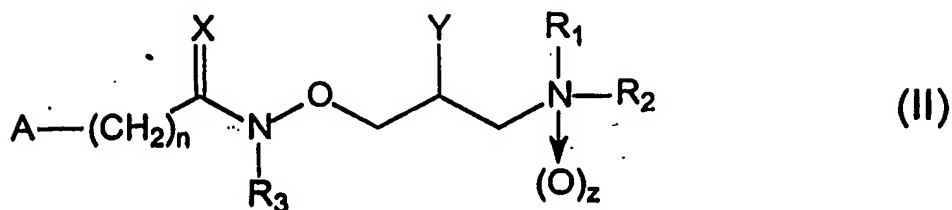
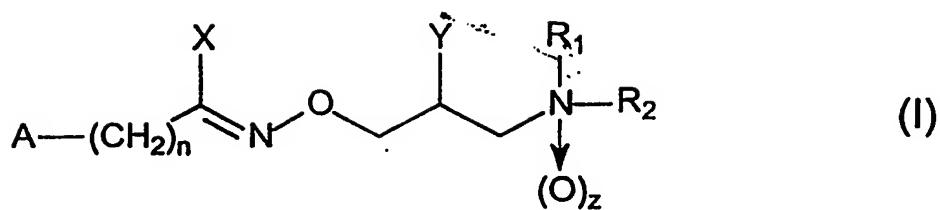
hidrogénatom, akkor Y jelentése hidroxilcsoporttól eltérő, azzal a kikötéssel, hogy azokban az (I) és (II) általános képletű vegyületekben, ahol Y jelentése halogénatomtól eltérő, valamint a (III) általános képletű vegyületekben

a) R^1 és R^2 együttesen, a közrezárt nitrogénatommal együtt 5-7 tagú telített, adott esetben további nitrogén és/vagy oxigén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűt jelent, amely heterogyűrű hidroxilcsoporttal, oxocsoporttal és/vagy fenilcsoporttal van szubsztituálva és/vagy

b) A jelentése nitrogéntartalmú heteroaromás gyűrű, amely a nitrogén heteroatomon N-oxid szerkezetű és/vagy

c) z jelentése 1,

valamint e vegyületek sóinak és optikailag aktív formáinak alkalmazása vaszkuláris betegségek vagy vaszkuláris rendellenességgel összefüggő betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére használható gyógyszerek előállítására.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.